Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau
(Dir.: Geh.-Rat Prof. Dr. Minkowski.)

Zur Frage des fermentativen Mechanismus der Insulinresistenz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

bei der

Medizinischen Fakultät

der

Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Rudolf Behrendt
Volontärarzt.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin. 1926.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.

I. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Rosenthal.

II. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Stepp.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck
aus „Zeitschrift für die gesamte Experimentelle Medizin", Band 53, Heft 3/4.

Lebenslauf.

Ich, *Rudolf Behrendt*, bin geboren am 15. Mai 1902 als Sohn des Kaufmanns Arnold Behrendt zu Beuthen O/S., Kreis Beuthen O/S. Ich besuchte daselbst erst die Elementarschule, dann von Ostern 1911 bis Ostern 1919 die Städt. Kath. Oberrealschule. Von Ostern 1919 ab die Bender-Oberrealschule in Breslau. Hier bestand ich Ostern 1920 die Reifeprüfung. Ich studierte dann Medizin in Freiburg, Göttingen und Breslau, wo ich Sommer 1922 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach weiteren Studien in Breslau bestand ich hier im Frühjahr 1925 das med. Staatsexamen. Mein Praktikantenjahr absolvierte ich am Pathologischen Institut und an der Medizinischen Klinik der Universität Breslau. Ich wurde am 1. Juni 1926 approbiert. Ich besitze die preußische Staatsangehörigkeit.

Rudolf Behrendt.

I.

Das Phänomen der Insulinresistenz, wie es sich auf Grund der klinischen Erfahrungen darbietet, tritt in der Form von „insulinresistenten Perioden" und von „insulinresistenten Fällen", als vorübergehender und als Dauerzustand in die Erscheinung. Ihr objektives Merkmal ist die Abnahme des Glucoseäquivalentes des Insulins, erkennbar an dem unverhältnismäßig großen Aufwande von Insulin, der zur Beseitigung einer quantitativ bekannten Glykosurie und zur merklichen Herabsetzung einer Hyperglykämie erforderlich ist. Klinische Beiträge zu dieser Frage liegen von *Falta*, *Matthes*, *Umber* und *Rosenberg*, *v. Noorden* und *Isaac*, *Strauß*, *Frank* u. a. vor, und *Minkowski* hat in seinem Vortrage vor der Berliner medizinischen Gesellschaft 1925 den Stand der Frage in einer erschöpfenden Analyse kritisch gezeichnet.

Will man auf Grund der Beobachtungen am Krankenbett versuchen, im Experiment den Teilvorgängen im einzelnen nachzugehen, aus denen das sicherlich sehr komplexe Phänomen der Insulinresistenz sich zusammensetzt, so müssen zunächst gegenüber den Fällen mit echter Insulinresistenz die Fälle von Insulin-Scheinresistenz außer Betracht bleiben, die in die Gruppe der harmlosen paradoxen Glykosurien gehören oder ihr nahestehen und die, wie *Minkowski* in seinem Referat dargelegt hat, trotz der geringen Beeinflußbarkeit der Zuckerausscheidung im Harn eine deutliche Anspruchsfähigkeit des Blutzuckerspiegels auf Insulinzufuhr aufweisen. Man knüpft bei der Analyse dieses Phänomens zweckmäßig auch nicht an die relativ seltenen Dauerformen der Insulinresistenz an, deren Varianten bei den genannten Autoren geschildert sind, bei welchen z. T. mit schwer übersehbaren hormonalen Gegenregulationen zu rechnen ist und bei denen — im Gegensatz zu *Minkowski* — von manchen Autoren sogar die Möglichkeit selbständiger Stoffwechselstörungen apankreatogenen Ursprungs diskutiert wird.

Den Ausgangspunkt der folgenden Untersuchungen bilden die *vorübergehenden* Perioden herabgesetzter Insulinempfindlichkeit, die unter dem Einflusse komplizierender Faktoren in einem diabetischen Organismus zur Entwicklung gelangen. Sieht man hierbei vorläufig von dem gesteigerten Insulinbedarf im Coma diabeticum ab, so ist es vor allem die *akute Infektion*, unter deren Einfluß der diabetische Organismus in ganz kurzer Zeit in einen Zustand nicht unbeträchtlicher Insulinresistenz geraten kann. Gewiß muß in Betracht gezogen werden, daß das Eindringen von Bakterien oder ihren Toxinen in die Blutbahn durch *Schädigung des Restes der Eigeninsulinproduktion* eine plötzliche Verschlimmerung der Stoffwechsellage herbeiführen kann und daß durch die Erhöhung des Insulinbedarfes eine gewisse Insulinresistenz vorgetäuscht werden kann. Daß aber hierin nicht der entscheidende Grund liegt, zeigt der Absturz des Kohlenhydratäquivalentes, die Abnahme des Verbrennungswertes der Insulineinheit, die eine wirkliche Beeinträchtigung der Insulinwirkung beim infizierten Diabetiker beweist. Bei der Analyse der sich hier abspielenden Vorgänge scheidet die Möglichkeit einer unmittelbaren *thermischen Schädigung des Insulins* durch die fieberhafte Temperatur angesichts seiner Thermostabilität ja ohne weiteres aus, ganz abgesehen, daß zwischen Fieberhöhe und Insulinresistenz keine engeren Beziehungen erkennbar sind. Auch die *unmittelbare Einwirkung bakterieller Giftstoffe auf das Insulin* dürfte nicht hoch zu bewerten sein, da nach *Piper* und seinen Mitarbeitern selbst Fäulnisvorgänge in der Lösung das Insulin nicht unwirksam machen, und nach unseren eigenen Erfahrungen auch nach 24stündigem Kontakt mit Eitererregern keine wesentliche Abschwächung der Insulinwirkung einzutreten pflegt. Dagegen bleibt zu erwägen, inwieweit nicht durch Fieber und Infektion eine gesteigerte *Mobilisation von Inkreten* stattfindet, die *den Insulineffekt zu dämpfen* vermögen. Hierbei wäre vor allem an den bekannten Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin sowie Hypophysenhinterlappenextrakten zu denken, vielleicht auch an gewisse antagonistische Einflüsse von seiten des Schilddrüsensekretes, wofür wenigstens in den Beobachtungen von *Falta*, *Pollak*, *Rosenberg* und *Meier* eine gewisse Stütze gesehen werden kann. Mag auch in manchen hierher gehörigen Fällen, wie dies z. B. der von *Minkowski* geschilderte Fall von hochgradiger Insulinresistenz bei Lungentuberkulose nahelegt, mit solchen hormonalen Gegenwirkungen zu rechnen sein, so ist es doch mehr als fraglich, ob solche Vorgänge bei allen Formen der Insulinresistenz, insbesondere bei den insulinresistenten Perioden des im akuten Infekt stehenden diabetischen Organismus eine wesentliche Rolle spielen. Zwar haben *Rosenthal*, *Licht* und *Freund* beim Tetrahydronaphthylaminfieber, bei welchem zentrale wie periphere sympathische Apparate

erregt werden, eine beträchtliche Abschwächung des Insulineffekts gesehen; andererseits haben wir aber nach der so empfindlichen *Meltzer*schen Methode am Kaninchenauge, dessen Dilatator nach Exstirpation des Gangl. supremum hochgradig gegen Adrenalin sensibilisiert ist, keine Adrenalinausschüttung in den Fieberperioden der experimentellen Trypanosomen-Infektion und nach Injektion von sympathicomimetisch wirkenden, pyrogenen Plättchenextrakten nach *Freund* feststellen können.

So vielgestaltig und bei den einzelnen Fällen auch wechselnd demnach die Ursachen für die relative Insulinresistenz des infizierten diabetischen Organismus sein dürften, so erschien es uns auf Grund der klinischen Beobachtungen lohnend, gerade nach einer bestimmten, bisher nicht verfolgten Richtung dem Entstehungsmechanismus dieser periodischen Insulinresistenz näher nachzugehen. Der auffällige Zusammenhang zwischen dem Eintritt der Insulinresistenz und der Ausbildung lokaler Eiterungen und Einschmelzungsprozesse, der Wiedereintritt der normalen Ansprechbarkeit auf Insulin nach der Entleerung eines Abscesses, nach der Abstoßung nekrotischer Massen, nach der Heilung einer Pneumonie, kurz die gewissen Parallelismen zwischen Infektionsablauf und Insulinempfindlichkeit legten uns die Frage nahe, ob nicht — ebenso wie die Verdauungsfermente des Magendarmtractus, insbesondere das Trypsin und Pepsin Insulin unwirksam zu machen vermögen — auch die in den Leukocyten und Organen enthaltenen *proteolytischen Fermente* unter den Bedingungen des gesteigerten intravitalen Zellunterganges eine *zerstörende Wirkung auf Insulin* jenseits der Darmwand entfalten können.

Man kann die damit angeschnittene Frage vielleicht noch etwas weiter fassen: Bekanntlich kommt es, wie vor allem *Abderhalden* in seinen Untersuchungen gezeigt hat, beim Eindringen von körperfremden oder nur blutfremden Substanzen in den Kreislauf zum Auftreten von proteolytischen Fermenten im Blute, die imstande sind, die fremdartigen Stoffe abzubauen und ihrer körperfremden Struktur zu entkleiden. Die Infektion stellt in vieler Hinsicht nur einen Spezialfall dieses Geschehens dar, bei welchem die körper- und blutfremden Stoffe durch die Leibessubstanzen der Bakterien und die durch sie ausgelösten Zerfallsprodukte repräsentiert werden. Es mag dabei dahingestellt bleiben, ob die Mobilisierung dieser Fermente, ihre Ausschwemmung aus den Bildungsstätten, für die neben den Leukocyten bald alle Gewebssysteme, bald nur bestimmte Organe in Betracht kommen, im Sinne *Abderhaldens* als Abwehrmaßnahmen des Körpers zu deuten sind oder ob es sich bei diesen Serumfermenten um in die Zirkulation übertretende autolytische Organfermente nach den Vorstellungen von *Jacoby* und *Guggenheimer* handelt (vgl. auch *Schierge* und *Köster*). Wir verweisen hier weiter auf die wichtigen Untersuchungen von *H. Pfeiffer* über die Überschwem-

mung des Blutes mit Peptidasen beim gesteigerten Gewebsuntergang im lebenden Körper. Für den Mechanismus der relativen Insulinresistenz beim infizierten Diabetiker gewinnen diese proteolytischen Fermente erhöhte Bedeutung, sobald sich im Experiment der Beweis erbringen läßt, daß an die Leukocyten und Organzellen in der Tat fermentative Leistungen geknüpft sind, die zu einer Aufhebung der Insulinwirkung führen können.

In seinem Referat vor der Berliner medizinischen Gesellschaft hat bereits *Minkowski* bei der Besprechung unserer vorläufigen Versuchsergebnisse es als wünschenswert bezeichnet, der Frage der relativen Insulinresistenz bei verschiedenen mit und ohne Leukocytose einhergehenden Infekten auch des Nicht-Diabetikers näher nachzugehen. Nach unseren Erfahrungen liegen hier die Dinge ähnlich wie beim Diabetiker: So wenig sich das Phänomen der Insulinresistenz etwa gesetzmäßig beim infizierten Diabetiker findet, so ist es auch bei schweren Eiterungsprozessen des nichtdiabetischen Menschen durchaus nicht regelmäßig nachweisbar. Von engeren, zahlenmäßig erfaßbaren Beziehungen zwischen Leukocytose und Insulinunempfindlichkeit kann jedenfalls keine Rede sein. Daß aber auch bei schweren, mit Eiterungen einhergehenden Infektionen des Nicht-Diabetikers unter gewissen, noch näher zu analysierenden Bedingungen eine gewisse Insulinresistenz in die Erscheinung treten kann, zeigen die folgenden Beispiele:

Tabelle 1.

Ablauf der Blutzuckerkurve beim Nicht-Diabetiker mit Eiterungsprozessen nach subcutaner Injektion von 10 Insulin-Einheiten.

	Diagnose	Temperatur	Leukocyten im Blut	Blutzuckerspiegel nach					Ergebnis
				0 Std.	$^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	
A. Eiterungsprozesse	Pleuraempyem	37,2°	11000	0,113	0,115	0,110	0,112	0,110	Kein Blutzuckerabfall
	Pleuraempyem	38,4°	10400	0,126	0,118	0,116	0,118	0,124	Keine wesentliche Beeinflussung des Blutzuckerspiegels
	Pyonephrose	37,7°	12000	0,157	0,131	0,104	0,086	0,088	Blutzuckerabfall
B. Kontrollfälle	Gesund	norm.	—	0,105	0,096	0,087	0,084	0,098	Blutzuckerabfall
	Gesund	„	6500	0,101	0,081	0,074	0,070	0,083	
	Diab. mell.	„	7000	0,240	0,236	0,166	0,152	0,184	

Wie die beiden angeführten Beispiele von Pleuraempyem zeigen, läßt sich *bei ausgedehnten Eiterungsprozessen auch bei Nicht-Diabetikern vielfach eine Herabsetzung der Insulinempfindlichkeit* nachweisen. Während die Injektion von 10 Insulin-Einheiten in den Kontrollversuchen einen Abfall des Blutzuckerspiegels bewirkte, wurde hier eine nennenswerte Beeinflussung des Blutzuckers vermißt. Immerhin kann auch beim Nicht-Diabetiker von einer etwa gesetzmäßigen Beeinträchtigung der Insulinwirkung durch Eiterungsprozesse keinesfalls

gesprochen werden, wie dies der angeführte Fall von Pyonephrose mit 12000 Leukocyten im Blut und gleichzeitig ausgesprochener Insulinwirkung beweist. Es spricht dies dafür, daß bei der Insulinresistenz des infizierten Diabetikers sicherlich keine einfachen proportionalen Beziehungen zu den die Infektion begleitenden lokalen und allgemeinen leukocytären Abwehrvorgängen bestehen und daß selbst unter der noch zu beweisenden Voraussetzung von insulinzerstörenden Eigenschaften der Leukocyten noch weitere besondere Mechanismen für die Insulinfestigkeit zu berücksichtigen bleiben. Solche Beobachtungen waren daher auch für uns ein weiterer Grund, nicht allein den Einfluß der Leukocyten, sondern auch die Wirkung von Organsuspensionen mit ihren fermentativen Leistungen auf den Insulineffekt zu untersuchen.

II.

Von solchen durch die klinischen Beobachtungen über die Insulinresistenz beim infizierten Diabetiker nahegelegten Fragestellungen ausgehend, haben wir zunächst *den Einfluß von Eiter auf Insulin* geprüft. Zu diesem Zweck wurde frischgewonnener Abceßeiter entsprechend den in den Tabellen angegebenen Mengen und Zeiten mit Insulin digeriert und hierauf das Gemisch Kaninchen, die 24 Stunden gehungert hatten, injiziert. Über die Wirksamkeit dieser Insulingemische orientieren die folgenden Tabellen:

Tabelle 2.

	Subcutane Behandlung der Hungerkaninchen mit	Blutzuckerspiegel nach							Insulineffekt
		0 Std.	½ Std.	1 Std.	1½ Std.	2 Std.	2½ Std.	3 Std.	
	3 Insulin-Einheiten + 2 ccm Eiter 24 Std. 56°	0,122	0,129	0,128	0,129	0,128	0,128	0,129	Aufgehoben
	3 Insulin-Einheiten + 1 ccm Eiter + 1 ccm 0,85 proz. NaCl 1 Std. 56°	0,119	0,119	0,119	0,118	0,124	0,122	—	Aufgehoben
	3 Insulin-Einheiten + 1 ccm Eiter + 1 ccm 0,85 proz. NaCl 5 Min. 56°	0,124	0,124	0,126	0,124	0,124	0,124	0,124	Aufgehoben
	3 Insulin-Einheiten + 1 ccm Eiter, in der Spritze gemischt, sofort injiziert . .	0,132	0,095	0,104	0,105	0,105	0,105	0,105	Aufgehoben
Kontrollversuche	3 Insulin-Einheit. + 2 ccm 0,85 proz. NaCl 24 Std. 56°	0,125	0,083	0,079	0,070	0,056	0,055	Traub.-Zucker-Zufuhr	Vorhanden
	3 Insulin-Einheit. + 2 ccm dichte Bakterienkulturen aus dem Eiter gezüchtet 24 Std. 56°	0,138	0,113	0,093	0,075	0,077	0,084	—	Vorhanden
	2 ccm Eiter allein	0,124	0,128	0,130	0,122	0,124	0,126	0,128	Keine Beeinfluss. d. Blutzuckers durch Eiter allein

Wie die in Tabelle 2 zusammengefaßten Versuche zeigen, wird *die Insulinwirkung durch Kontakt mit Eiter aufgehoben. Dieser Prozeß vollzieht sich in kürzester Zeit*: denn selbst, wenn unmittelbar nach Mischung des Eiters mit 3 klinischen Insulin-Einheiten die Injektion erfolgt, erscheint der Insulineffekt auf den Blutzuckerspiegel fast völlig aufgehoben. Sicherlich ist diese Insulin-Zerstörung eine unmittelbare Wirkung des Eiters: denn wie die Kontrolluntersuchungen beweisen, wird unter den gewählten Versuchsbedingungen weder die Insulinwirkung durch andere Ursachen beeinträchtigt noch vermag die Injektion von Eiter allein eine Störung des Blutzuckers innerhalb der Versuchszeiten zu bewirken. Es wird mithin die Insulinwirkung nicht etwa durch eine antagonistische Hyperglykämie verschleiert.

Um einen Einblick in den Grad der insulinzerstörenden Kraft des Eiters zu gewinnen, haben wir in weiteren Versuchen die Grenzverdünnungen bestimmt, in denen der verwendete Absceßeiter noch eine Aufhebung der Insulinwirkung herbeiführte.

Tabelle 3.

Subcutane Behandlung der Hungerkaninchen mit	Blutzuckerspiegel nach							Insulineffekt
	0 Std.	$^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.	3 Std.	
5 Insulin-Einheiten + 1 ccm Eiter 15 Min. 56°	0,106	0,106	0,108	0,108	0,108	0,108	—	Aufgehoben
5 Insulin-Einheiten + 1 ccm $^1/_{10}$ Eiter 15 Min. 56° . . .	0,106	0,106	0,106	0,106	0,106	0,108	0,106	Aufgehoben
5 Insulin-Einheiten + 1 ccm $^1/_{100}$ Eiter 15 Min. 56° . .	0,127	0,095	0,090	0,106	0,106	0,106	—	Stark beeinträchtigt
5 Insulin-Einheiten + 1 ccm 0,85 proz. NaCl 15 Min. 56°	0,117	0,096	0,088	0,070	0,066	Traubenzuckerzufuhr		Vorhanden

Es vermag mithin noch eine 100fache Verdünnung des Eiters 5 zugesetzte klinische Insulineinheiten bereits nach einem 15 Minuten langen Kontakte fast völlig unwirksam zu machen. Das leichte Absinken des Blutzuckers spricht dafür, daß bei dieser Verdünnung ungefähr der noch hemmende untere Grenzwert erreicht sein dürfte. *Es können demnach innerhalb 15 Minuten durch 1 ccm frischen Eiter etwa 500 Insulin-Einheiten zerstört werden.*

Das prinzipiell gleiche Ergebnis zeigen die Versuche der folgenden Tabelle 4, welche bei einer Phosphatpufferung von p_H 3,6 ausgeführt wurden.

Tabelle 4.

Subcutane Behandlung der Hungerkaninchen mit		Blutzuckerspiegel nach						Insulineffekt
		0 Std.	$^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.	
10 Min. bei 56°	5 Insulin-Einheit. + 1 ccm $^1/_{10}$ Eit. + $^1/_{10}$ ccm Phosphatpuffer (p_H 3,6) . . .	0,124	0,124	0,126	0,123	0,122	0,128	Aufgehoben

Tabelle 4. (Fortsetzung.)

Subcutane Behandlung der Hungerkaninchen mit		Blutzuckerspiegel nach 0 Std.	½ Std.	1 Std.	1½ Std.	2 Std.	2½ Std.	Insulineffekt
10 Min. bei 56°	5 Insulin-Einheit. + 1 ccm $^1/_{10}$ Eiter + $^1/_{10}$ ccm Phosphatpuffer (p_H 3,6) . . .	0,108	0,108	0,110	0,110	0,108	0,110	Aufgehoben
Kontrollversuch	5 Insulin-Einheit. + 1 ccm 0,85 proz. NaCl + $^1/_{10}$ ccm Phosphatpuffer (p_H 3,6)	0,117	0,098	0,086	0,086	0,062	Traub.-Zucker-Zufuhr	Vorhanden

Hiernach kann die Vernichtung der Wirksamkeit des Insulins durch Eiter nicht etwa auf Änderungen des optimalen Reaktionsmilieus im Absceßeiter, sondern nur auf die Einwirkung des Eiters direkt zurückgeführt werden.

Unsere weiteren Versuche galten der Frage, ob es sich bei dem Zerstörungsprozeß des Insulins durch Eiter vor allem um einen fermentativen Vorgang handle oder ob hier auch Vorgänge der Adsorption — etwa in Analogie zur Adsorption des Insulins durch Tierkohle etc. (*Best* und *Scott*, *Moloney* und *Findlay*, *Piper*, *Allen* und *Murlin*, *Doubin* und *Corbitt*) — eine ausschlaggebende Rolle spielen. Zur Entscheidung dieser Fragen haben wir Insulin mit vorher im kochenden Wasserbade erhitztem Eiter bei sonst entsprechender Versuchsanordnung 24 Stunden digeriert, worauf das Gemisch wiederum Kaninchen subcutan injiziert wurde.

Tabelle 5.

Subcutane Behandlung der Hungerkaninchen mit	Blutzuckerspiegel nach 0 Std.	½ Std.	1 Std.	1½ Std.	2 Std.	2½ Std.	3 Std.	Insulineffekt
3 Insulin-Einheiten + 2 ccm gekochter Eiter 24 Std. 56°	0,141	0,101	0,084	0,072	0,066	0,058	Traub.-Zucker-Zufuhr	Vorhanden
3 Insulin-Einheiten + 2 ccm nativ. Eiter 24 Std. 56° . .	0,122	0,129	0,128	0,129	0,128	0,128	0,128	Aufgehoben
3 Insul.-Einh. + 2 ccm 0,85 proz. NaCl 24 Std. 56°	0,125	0,083	0,079	0,070	0,056	0,055	Traub.-Zucker-Zufuhr	Vorhanden

Trotz 24stündigen Kontaktes mit dem erhitzten Eiter, der in nativem Zustande bis zu 500 Insulineinheiten bei Verwendung der halben Eitermenge in ca. 15 Min. unwirksam zu machen vermochte, entfaltete jetzt das zugesetzte Insulin seine Wirkung genau so wie in der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung. Demgegenüber bleibt bei Verwendung von nativem Eiter die zugefügte Insulinmenge, wie bereits geschildert, ohne jeden Einfluß auf den Blutzuckerspiegel. Da die Adsorptionskraft von Eiweißkörpern durch Erhitzen in der Regel zwar gemindert werden kann, aber nicht aufgehoben wird, so dürfte wohl durch das völ-

lige Erlöschen der Hemmungswirkung des erhitzten Eiters gezeigt sein, daß es vorzugsweise fermentative, nicht adsorptive Vorgänge sind, welche der Aufhebung der Insulinwirkung durch Eiter zugrunde liegen.

So nahe es auch in Analogie der insulinzerstörenden Wirkung der proteolytischen Darmfermente liegt, die Wirkung des menschlichen Eiters gegenüber Insulin auf die proteolytischen Leukocytenfermente zu beziehen, so ist doch ein zwingender Beweis für den *proteolytischen* Charakter der hierbei in Aktion tretenden Leukocytenfermente durch die vorangehenden Versuchsergebnisse noch nicht ohne weiteres erbracht. Nicht einmal die Tatsache, daß der Zerstörungsprozeß sich auch bei einem p_H-Wert von ca. 3,6, also bei stark saurer Reaktion vollziehen kann, spricht eindeutig für die Wirkung von Pepsinasen, da z. B. auch Lipasen in einem solchen Medium ihr Optimum haben können.

Man kann jedoch den Wahrscheinlichkeitsbeweis für die proteolytische Natur der hier wirksamen Fermente auf anderem Wege erbringen, wenn man bei sonst gleicher Versuchsanordnung statt menschlichem Eiter *Absceßeiter von Kaninchen* verwendet, der, wie *Jochmann* gezeigt hat, frei bzw. hochgradig arm an proteolytischen Fermenten ist. Hiermit hängt bekanntlich auch die käsige Beschaffenheit des Kaninchencheiters zusammen, der im Gegensatz zum menschlichen und anderem tierischen Eiter auch nach Tagen keinerlei Neigung zur autolytischen Verflüssigung aufweist. Handelt es sich bei der Insulinzerstörung durch menschliche Leukocyten im wesentlichen um die Wirkung proteolytischer Fermente, hinter der auch adsorptive Vorgänge an Bedeutung zurücktreten, so war bei Benutzung von Kaninchencheiter innerhalb der entsprechenden Versuchszeiten mit einer Erhaltung des Insulinseffektes zu rechnen. Der Absceßeiter vom Kaninchen wurde durch subcutane Injektion von mit Eiterkokken infiziertem Organbrei gewonnen. In der folgenden Tabelle 4 sind die Versuchsergebnisse zusammengestellt:

Tabelle 6

Subcutane Behandlung der Hungerkaninchen mit	Blutzuckerspiegel nach							Insulineffekt
	0 Std.	½ Std.	1 Std.	1½ Std.	2 Std.	2½ Std.	3 Std.	
1 ccm Kaninchencheiter + 3 Insulin-Einheiten 10 Min. 56°	0,127	0,098	0,082	0,074	0,052	Trauben-zucker		Vorhanden
1 ccm menschl. Eiter + 3 Insulin-Einh. 5 Min. 56° . . .	0,124	0,124	0,126	0,124	0,124	0,124	0,124	Aufgehoben
1 ccm 0,85 proz. NaCl + 3 Insulin-Einheiten	0,127	0,096	0,088	0,070	0,068	0,062	Traub.-Zucker	Vorhanden

Während durch menschlichen Eiter der Insulineffekt innerhalb weniger Minuten völlig aufgehoben erscheint, ist *die Insulinwirkung bei*

der Verwendung von Kaninchenleukocyten auch noch nach längerer Zeit völlig ungemindert erhalten. Das beweist, daß bei der fast momentanen Insulinzerstörung durch menschlichen Eiter Vorgänge der Oberflächenadsorption nicht die maßgebende Rolle spielen, und daß das unterschiedliche Verhalten zwischen menschlichen und Kaninchenleukocyten gegenüber Insulin in der Anwesenheit bzw. in der Armut an proteolytischen Zellfermenten zu suchen sein dürfte. Im übrigen dürften sich auch in den Kaninchenleukocyten geringe Mengen von proteolytischen Fermenten finden, da nach über einstündiger Digerierung von Kaninchenheiter mit Insulin eine schließlich völlige Aufhebung des Insulineffekts nachweisbar wird, wie dies aus Tabelle 7 ersichtlich ist.

Tabelle 7.

Subcutane Behandlung der Hungerkaninchen mit	Blutzuckerspiegel nach							Insulineffekt
	0 Std.	½ Std.	1 Std.	1½ Std.	2 Std.	2½ Std.	3 Std.	
1 ccm Kaninchenheiter + 3 I.-E. 10 Min. 56°	0,127	0,098	0,082	0,074	0,052	Traubenzucker		Vorhanden
1 ccm Kaninchenheiter + 3 I.-E. 1 Std. 56°	0,134	0,115	0,104	0,094	0,106	0,118	0,130	Abgeschwächt
1 ccm Kaninchenheiter + 3 I.-E. 1 Std. 56°	0,102	0,088	0,083	0,070	0,070	Klonische Krämpfe		Vorhanden
1 ccm Kaninchenheiter + 3 I.-E. 2 Std. 56°	0,136	0,132	0,134	0,138	0,136	0,136	0,132	Aufgehoben
1 ccm gekocht. Kaninchenheiter + 3 I.-E. 12 Std. 56°	0,110	0,099	0,082	0,068	0,060	Traubenzucker		Vorhanden
1 ccm 0,85 proz. NaCl + 3 I.-E. 2 Std. 56°	0,110	0,088	0,082	0,076	0,062	0,060	Traub.-Zucker	Vorhanden

Nach einstündiger Digerierung des Insulins mit Kaninchenheiter macht sich bei dem einen mit dem Gemisch gespritzten Versuchstier eine deutliche Abschwächung des Insulineffekts bemerkbar, während bei einem anderen Versuche mit gleicher Zeitdauer die Insulinwirkung noch charakteristisch in die Erscheinung tritt. Nach zweistündiger Mischung mit Kaninchenleukocyten ist dagegen die Insulinwirkung erloschen. Auch hier spricht für den fermentativen Charakter dieses Vorganges, daß auch nach 12stündigem Kontakt des Insulins mit gekochtem Eiter die hypoglykämische Wirkung voll erhalten bleibt.

Darf man hiernach die insulinzerstörenden Eigenschaften von menschlichem Eiter in enge Beziehungen zu den fermentativen Kräften der weißen Blutkörperchen, insbesondere zu den proteolytischen Leukocytenfermenten setzen, so setzt eine weitgehende Übertragung dieser Ergebnisse auf die Vorgänge im infizierten Organismus freilich voraus, daß die Leukocytenfermente auch bei ihrem Übertritt in den

Kreislauf durch die sog. Antiproteasen des Blutes, vor allem das Antitrypsin und das Antipepsin nicht ihrer Wirkung völlig beraubt werden.

Für die Beziehungen zwischen den proteolytischen Verdauungsfermenten des Magendarmtraktus und den Antiproteasen des Blutes ist es nun in der Tat charakteristisch, daß es zu einer kompletten Neutralisierung des Pepsins und Trypsins durch Serum überhaupt nicht kommt und daß es unmöglich ist, diese Fermente auch durch einen Überschuß von Serum erschöpfend abzusättigen (*Hedin, Baer* und *Loeb, Kirchheim, Lombroso*). Die antifermentative Wirkung des Serums beschränkt sich nur auf eine Verlangsamung des fermentativen Reaktionsablaufes, wobei nach *Rubinstein* Normal-Antipepsin und Normal-Antitrypsin als negative, die Reaktionsschnelligkeit der Fermentwirkung verringernde Katalysatoren anzusehen sind. Gleiches gilt nach *Baer* für die proteolytischen Fermente der Eiterzellen, die selbst nach reichlichem Serumzusatz gleichfalls keine absolute Aufhebung ihrer verdauenden Kraft erfahren. *Baer* zieht hieraus schon den Schluß, daß diese Fermente auch in der Zirkulation und bei Entzündungen wirken können, wenn nur angreifbares Material vorhanden ist. Wie wenig im übrigen die autolytischen Zellfermente trotz der Hemmung durch Serumzusatz unmittelbar geschädigt werden, ergibt sich ohne weiteres daraus, daß nach Entfernung des Serums die Organautolyse in ungemindertem Umfange von neuem abläuft (*Baer*). Man kann mithin den heutigen Stand dieser Fragen dahin zusammenfassen, daß die Hemmung der peptischen und tryptischen Fermente durch Serum nicht nur die Charaktere der echten Antigen-Antikörperbindung im Sinne *Ehrlichs* vermissen läßt, sondern daß, abgesehen von der Verlangsamung der Fermentwirkung, die proteolytischen Fermente der Leukocyten und Organzellen keine Zerstörung durch Serumzusatz erfahren brauchen.

Es erschien uns daher im Verfolg unserer Fragestellung erforderlich, in weiteren Versuchsreihen den *Einfluß von Serum auf die Reaktion zwischen Insulin und Eiter* zu untersuchen. Die folgende Tabelle 8 veranschaulicht den Einfluß größerer Mengen von frischem Menschenserum auf die insulinzerstörende Kraft der Leukocyten.

Tabelle 8.

Subcutane Behandlung der Hungerkaninchen mit		Blutzuckerspiegel nach							Insulineffekt
		0 Std.	$^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.	3 Std.	
1 ccm Eiter + 5 ccm Serum + 3 I.-E. 20 Std. 56° . .		0,129	0,127	0,131	0,129	0,125	0,129	0,129	Aufgehoben
1 ccm $^1/_{10}$ Eiter + 5 ccm Ser. 15 Min. bei 56°. Hierauf 3 I.-E. 10 Min 56°		0,127	0,127	0,128	0,132	0,125	0,127	—	Aufgehoben
1 ccm $^1/_{10}$ Eiter + 5 ccm Ser. 20 Min. 37°. Hierauf 5 I.-E. 5 Min. 56°		0,124	0,124	0,126	0,128	0,124	,0122	0,120	Aufgehoben
1 ccm 0,85 proz. NaCl + 5 ccm Ser. 15 Min. bei 56°. Hierauf 3 I.-E. 10 Min. 56°	Kontrollversuche	0,114	0,092	0,088	0,062	Trauben-zuckerzufuhr		—	Vorhanden
6 ccm 0,85 proz. NaCl + 3 I.-E. 10 Min. 56°	Kontrollversuche	0,132	0,104	0,084	0,064	0,056	Traub.-Zucker Zufuhr	—	Vorhanden

Es geht aus den Versuchsreihen hervor, daß *der Zusatz von 5 ccm aktivem Menschenserum zu 1 ccm $^1/_{10}$ Eiterverdünnung die insulinzerstörende Kraft der Leukocyten nicht aufzuheben vermag.* Berücksichtigt man, daß nach unseren obigen Feststellungen $^1/_{10}$ ccm des Eiters ca. 50 Insulin-Einheiten unwirksam zu machen vermag, und daß es sich hier nur um die Aufhebung der Wirkung von 3—5 klinischen Insulin-Einheiten handelt, so ist zwar eine erhebliche Abschwächung des Eiters durch Serumzusatz um $^4/_5$ und mehr möglich, ohne daß dies im Experiment zum Ausdruck zu kommen braucht. Wesentlich bleibt aber, daß jedenfalls selbst in größeren Serummengen und bei relativ kleinen Eitermengen eine Zerstörung der Insulinwirkung durch die Leukocytenfermente noch stattfinden kann.

Daß der Zusatz von aktivem Menschenserum doch eine gewisse Abschwächung der Eiterfermente gegenüber Insulin bewirkt, dafür spricht auch der folgende Versuch, in welchem 7 Tage alter, stark abgeschwächter Eiter mit und ohne Serumzusatz auf seine Wirkung gegenüber Insulin geprüft wurde. Während der Eiter allein den Insulineffekt gerade noch aufzuheben vermag, tritt nach Serumzusatz zu der gleichen Eitermenge die Insulinwirkung voll in die Erscheinung*).

Tabelle 9.

Subcutane Injektion der Hungerkaninchen mit	Blutzuckerspiegel nach							Insulineffekt
	0 Std.	$^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.	3 Std.	
1 ccm Eiter, 7 Tage alt + 1 ccm Serum 15 Min. 37°. Hierzu 3 I.-E. 20 Std. 56°	0,127	0,080	0,066	0,058	Traubenzucker-zufuhr			Vorhanden
1 ccm Eiter, 7 Tage alt + 1 ccm 0,85 proz. NaCl + 3 I.-E. 20 Std. 56°	0,139	0,139	0,141	0,139	0,141	0,139	—	Aufgehoben
2 ccm 0,85 proz. NaCl + 3 I.-E. 20 Std. 56°	0,132	0,104	0,084	0,064	0,056	Traubenzuck.-Zufuhr		Vorhanden

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse wird man sich vorstellen dürfen, daß *an dem Entstehungsmechanismus der Insulinresistenz bei besonders mit Eiterungsprozessen einhergehenden Infekten des diabetischen Organismus auch aus den Leukocyten stammende Fermente beteiligt sein können*, die das eingeführte Insulin teils in den Entzündungsherden, teils in der Zirkulation unwirksam zu machen vermögen.

*) Digeriert man in ganz entsprechender Weise 5 ccm menschliches Serum mit 1 ccm 0,4 proz. Trypsin 15 Min. bei 37° und fügt hierauf 5 Insulin-Einheiten hinzu, so wird Insulin innerhalb 10 Min. unwirksam gemacht. Dagegen vermögen 5 ccm Menschenserum Insulin gegenüber 1 ccm einer 0,2 proz. Trypsin-Lösung zu schützen. In beiden Fällen war auf der Löffler-Platte eine verdauende Wirkung des Trypsin-Insulin-Gemisches nicht sicher nachweisbar. Es bedarf weiterer Untersuchungen, ob überhaupt ein Parallelismus zwischen der hemmenden Wirkung des Serums auf die verdauende und insulinzerstörende Kraft des Trypsins besteht.

Das *Problem der Insulinresistenz* wird damit zugleich zu einem *Fermentproblem.* Hieraus ergibt sich aber gleichzeitig die weitere Schlußfolgerung, daß angesichts der außerordentlichen Verbreitung der proteolytischen Fermente in allen Zellkomplexen die Aufhebung der Insulinwirkung durch Eiter nur einen Spezialfall eines viel allgemeiner gültigen Vorganges darzustellen braucht und daß unter den Bedingungen eines gesteigerten Zellunterganges, unter dem Einfluß der hierbei in Funktion tretenden proteolytischen Gewebsfermente ebenfalls die Bedingungen für eine fermentative Abschwächung der Insulinwirkung geschaffen werden können. Kann in der Tat bei verschiedenen Formen infektiöser Erkrankungen des Menschen ein gesteigerter Gewebsuntergang als erwiesen betrachtet werden (Literatur bei *Pfeiffer* und *Standenath*), so kann angesichts der herabgesetzten Widerstandskraft des diabetischen Organismus mit erheblicheren Gewebsschädigungen beim infizierten Diabetiker in besonderem Maße gerechnet werden. Von diesen Gesichtspunkten aus haben wir auch den Einfluß menschlicher Organe, die 6—12 Stunden post mortem gewonnen wurden und sich im Zustande des beginnenden autolytischen Zellzerfalls befanden, in ihrer Einwirkung auf den Insulineffekt untersucht. In der Tat ergab sich, wie die folgenden Tabellen zeigen, daß auch die bei der Organautolyse beteiligten Zellfermente ähnlich, wie die Leukocyten des Eiters, in kurzer Zeit die Insulinwirkung aufzuheben vermögen. Wir führen folgende Beispiele an:

Tabelle 10.

Subcutane Injektion in Hungerkaninchen mit	Blutzuckerspiegel nach						Insulineffekt
	0 Std.	$^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.	
1 ccm menschl. Milz-Preßsaft + 5 Insulin-Einheiten 10 Min. 21°	0,116	0,115	0,110	0,112	0,114	0,118	Aufgehoben
1 ccm menschl. Milz-Preßsaft gekocht + 5 Insulin-Einheiten 10 Min. 21°	0,114	0,092	0,076	0,062	Trauben-zucker		Vorhanden
1 ccm 0,85 proz. NaCl + 5 Insulin-Einheiten 10 Min. 21°	0,127	0,096	0,088	0,070	0,068	0,062	Vorhanden

Tabelle 11.

Subcutane Injektion in Hungerkaninchen mit	Blutzuckerspiegel nach						Insulineffekt
	0 Std.	$^1/_2$ Std.	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	$2^1/_2$ Std.	
1 ccm menschl. Leberbrei gepuffert p_H 3,6 + 3 I.-E. 10 Min. 56°	0,130	0,126	0,124	0,124	0,120	0,126	Aufgehoben
1 ccm menschl. Leberbr. gekocht, gepuffert p_H 3,6 + 3 I.-E. 10 Min. 56°	0,124	0,104	0,088	0,076	0,062	0,056	Vorhanden
1 ccm menschl. Nierenbrei gepuffert p_H 3,6 + 3 I.-E. 3 Std. 56°	0,124	0,124	0,124	0,124	0,120	0,122	Aufgehoben
1 ccm menschl. Nierenbrei gekocht, gepuffert p_H 3,6 + 3 I.-E. 3 Std. 56°	1,116	0,098	0,084	0,072	0,060	0,054	Vorhanden

Es kommt somit auch *nach kurzer Digerierung von Insulin mit Aufschwemmungen von Leber, Milz und Niere ein Insulineffekt auf den Blutzuckerspiegel nicht mehr zustande.* Auch hier zeigen die Kontrollversuche mit gekochten Organsuspensionen, in welchen die Insulinwirkung trotz vielstündigen Kontaktes voll zur Entfaltung gelangt, daß bei der Aufhebung der Insulinwirkung zum wesentlichen Teil thermolabile fermentative Vorgänge eine Rolle spielen dürften.

Damit dürfte ganz allgemein gezeigt sein, daß *den beim gesteigerten Zelluntergang mitwirkenden und freiwerdenden proteolytischen Zellfermenten — ganz entsprechend wie den proteolytischen Fermenten des Verdauungskanals — insulinzerstörende Eigenschaften zukommen**).

III.

Der Mechanismus der Insulinzerstörung durch Eiter und Organaufschwemmungen dürfte sich, wenn auch fermentative Leistungen im Vordergrunde stehen, kaum mit einem rein fermentativen Vorgange erschöpfen. Wie nach den Untersuchungen von *Epstein* und *Rosenthal, Scott, Shonle* und *Waldo* bei der Einwirkung von Pankreastrypsin auf Insulin sich erst an eine reversible Phase der adsorptiven Verfestigung die zweite Phase der endgültigen Insulinvernichtung anschließt, so dürfen auch hier adsorptive Vorgänge neben den fermentativen Prozessen schon aus dem Grunde eine im einzelnen schwer abgrenzbare Rolle spielen, weil alle Fermentreaktionen wohl durchweg zu den Grenzflächenreaktionen zu rechnen sind (*Freundlich*) und ganz besonders, weil es sich hier um die Wirkung von Endoproteasen handelt. Dazu kommt, daß Insulin leicht von verschiedenen Stoffen, wie Kaolin, Tierkohle etc. (Literatur bei *Grevenstuk* und *Laqueur*) adsorbiert wird, und ähnliche Adsorptionsvorgänge sich auch an den Zellwänden abspielen können. Eine Wiedergewinnung des Insulins aus dem Gemisch z. B. mit Eiter ist uns — im Gegensatz zum Pankreastrypsin — nach der Methode von *Epstein* und *Rosenthal* nicht gelungen. Es mag dies damit zusammenhängen, daß hier die Aufhebung des Insulineffektes neben tryptischen Fermenten und Peptidasen auch durch pepsinähnliche Fermente bewirkt werden dürfte und daß, worauf Beobachtungen von *Weiß* und *Pogany* hinweisen, im Gegensatz zum Trypsin-Insulin-Gemisch Insulin nach kurzem Kontakt mit Pepsin nicht mehr reaktiviert werden kann. Es kann dieses Ergebnis aber auch z. T. in Adsorptionsvorgängen seine Ursache finden, da auch nach Adsorption z. B. an Holzkohle Insulin selbst durch alkoholische Extraktion kaum wiederzugewinnen ist. (*Piper, Allen* und *Murlin*). Jedenfalls läßt sich auf diesem Wege eine

*) Es erscheint in diesem Zusammenhange von besonderem Interesse, daß die Proteolyse der Milz durch Anwesenheit von Serum nur wenig gehemmt wird (*Baer*).

genauere Analyse der ineinander greifenden fermentativen und adsorptiven Vorgänge nicht herbeiführen.

Bei der großen biologischen Bedeutung, die den Adsorptionsvorgängen an Grenzflächen auch im lebenden Organismus unter normalen und pathologischen Bedingungen zukommt, wird man auch den Oberflächenveränderungen, wie sie sich beim Gewebszerfall im infizierten Organismus vollziehen, im Hinblick auf die Entstehung der Insulinresistenz eine erhöhte Beachtung schenken müssen. Wenn wir uns auch hier im Anfange unserer Kenntnisse befinden, so braucht man doch bloß an die stärkere Speicherung von Jod in tuberkulösen Organen (*Loeb* und *Michaud*) und Tumoren (*van der Velden*), an die von *Bondy* und *Jacoby* gefundene, freilich neuerdings bestrittene stärkere Speicherung von Salicylsäure in Gelenken infizierter Tiere, an die Bindung von Kongorot bei der Amyloidosis (*Bennhold*), an die veränderte vitale Färbbarkeit der Gewebe unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen (*Schmidt, Halberstaedter* und *Wolfsberg*) zu erinnern — als Beispiele dafür, daß Zellen veränderter Gewebe in bezug auf Aufnahme von Stoffen ein anderes Verhalten aufweisen können als normale Zellen.

Die Beziehungen zwischen dem Mechanismus der Insulinresistenz und den fermentativen Vorgängen beim Zelluntergang, wie sie durch unsere Versuche nahegelegt werden, bedürfen natürlich noch der weitgehenden Klärung durch das Experiment am lebenden Organismus. Prinzipiell wird man angesichts der ausgeprägten Veränderungen im Fermenthaushalt, wie sie in wachsendem Umfange beim infizierten Organismus und gerade auf dem Gebiete der proteolytischen Fermente nachgewiesen worden sind (*Abderhalden, Pfeiffer, Pfeiffer* und *Standenath*) die Frage nach solchen Zusammenhängen mit erheblicher Wahrscheinlichkeit bejahend beantworten dürfen. Diese Frage fällt nur zum Teil mit der viel diskutierten Frage über das Vorkommen autolytischer Prozesse auch im lebenden Körper zusammen. Es ist an sich nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse kaum daran zu zweifeln, daß trotz aller quantitativen und qualitativen Unterschiede des Abbaues bei der Organautolyse außerhalb des Körpers wohl dieselben proteolytischen Fermente und in derselben Richtung — allerdings beraubt ihrer vitalen Regulationsmechanismen — funktionieren wie im intracellulären Prozeß in der lebenden Zelle und wie beim intravitalen Gewebsuntergang. Aber doch dürfen, worauf besonders *Abderhalden* hingewiesen hat, diese Prozesse der intravitalen Gewebseinschmelzung nicht ohne weiteres der Autolyse in ihrem Fermentmechanismus gleichgestellt werden. Während bei der eigentlichen Autolyse nur zell*eigene* Fermente den Abbau vollziehen, wird der fermentative Abbau des in vivo absterbenden Gewebes auch durch zell*fremde* Fermente besorgt, deren Lieferung vor allem die in das geschädigte Gewebe einwandernden Leukocyten

übernehmen. So wirken beim vitalen Zelluntergang autolytische und heterolytische, von den Leukocyten besorgte Fermentprozesse in komplizierter Weise zusammen. *Was in den vorangehenden Versuchen an Leukocyten und Organzellen getrennt ermittelt wurde, greift bei dem intravitalen, infektiös-toxischen Gewebszerfall in nicht gegeneinander abgrenzbarer Verknüpfung ineinander.* —

Haben wir in den vorangehenden Untersuchungen zeigen können, daß der Zusatz von Serum nur in begrenztem Maße die insulinzerstörende Wirkung von Eiter und von im autolytischen Zerfall befindlichen Organzellen zu hemmen vermag, so ist es von ganz besonderem Interesse, daß nach den Untersuchungen von *Guggenheimer* und *Jacoby* unter gewissen pathologischen Bedingungen die Hemmungswirkung des Serums gegenüber der Organautolyse nicht nur völlig schwinden kann, sondern sogar ersetzt werden kann durch eine die Autolyse beträchtlich *verstärkende* Serumwirkung. Diese Förderung der Autolyse durch Serum bringt *Guggenheimer* mit dem Auftreten „auxolytischer" Serumsubstanzen in Zusammenhang, denen er Fermentcharakter zuzuschreiben geneigt ist. Es liegt ohne weiteres klar, daß in solchen Fällen beim Eintritt eines aus irgendwelchen Ursachen ausgelösten Zellzerfalles die Bedingungen für eine Beeinträchtigung der Insulinwirkung besonders günstige sein müssen. Es ist nun auffällig, daß solche die Autolyse befördernden Serumwirkungen abgesehen von der Urämie in besonders hohem Prozentsatz hauptsächlich in den Lösungsstadien der croupösen Pneumonie, beim Morbus Basedowi und beim Coma diabeticum beobachtet wurden, also bei Krankheitszuständen, bei denen auch die Herabsetzung der Insulinwirkung häufig klinisch in die Erscheinung tritt.

Es spricht ferner zugunsten der von uns im Vorangehenden entwickelten Theorie vom fermentativen Mechanismus der Insulinresistenz, daß auch bei der experimentellen Phosphorvergiftung mit ihrem charakteristischen toxischen Gewebsuntergang das Phänomen der Insulinresistenz in die Erscheinung treten kann (*Rosenfeld*) und daß das Synthallin von *Frank, Nothmann* und *Wagner* entsprechend seiner Festigkeit gegen alle proteolytischen Fermente auch bei allen klinischen Formen der Insulinfestigkeit seine volle Wirksamkeit zu entfalten vermag.

Vorstehende Arbeit ist auf Anregung und unter Leitung von Professor Dr. *Rosenthal* ausgeführt worden.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Abderhalden:* Lehrbuch der Physiologie. Bd. 2, Abwehrfermente. Julius Springer. — [2]) *Baer:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 68. — [3]) *Baer* und *Loeb:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 1. — [4]) *Bennhold:* Dtsch. Arch. f.

klin. Med. **142**, 32. — [5]) *Best* und *Scott:* Journ. of. biol. chem. **57**, 709. 1923. — [6]) *Bondy* und *Jacoby:* Hofmeisters Beiträge. **7**, 514. — [7]) *Doubin* und *Corbitt:* Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **21**, 16. 1923. — [8]) *Epstein* und *Rosenthal:* Americ. journ. of physiol. **70**, 225. 1924. — [9]) *Falta:* Wien. Arch. f. klin. Med. **8**, 1925; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 29. — [10]) *Frank:* Klinische Wochenschr. 1926, Nr. 16. — *Frank, Nothmann* und *Wagner:* Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 45. — [11]) *Freundlich:* Einführung in die Kapillarchemie. — [12]) *Grevenstuck* und *Laqueur:* Insulin. Ergebn. d. Physiol. 1925. — [13]) *Guggenheimer:* Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 2; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**, 248; Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **20**, 327. — [14]) *Halberstaedter* und *Wolfsberg:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**, 367; Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **29**, 545. — [15]) *Hedin:* Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 414. — [16]) *Jochmann:* Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 2, 2. — [17]) *Kirchheim:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **73**, 139. — [18]) *Lange* und *Schön:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **113**, 92. — [19]) *Loeb* und *Michaud:* Biochem. Zeitschr. **3**, 307. — [20]) *Lombroso:* Arch. di fisiol. **10**, 425. — [21]) *Mathes:* Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 16. — [22]) *Minkowski:* Med. Klinik 1926, Nr. 12/13. — [23]) *Moloney* und *Findlay:* Journ. of biol. chem. **57**, 357. — [24]) *v. Noorden* und *Isaac:* Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 43; 1924, Nr. 17. — [25]) *Pfeiffer* und *Standenath:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **51**, 234, dort Literaturverzeichnis. — [26]) *Piper, Allen* und *Murlin:* Journ. of biol. chem. **58**, 321. 1923. — [27]) *Pollak:* Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 55. — [28]) *Rosenberg* und *Meier:* Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 23. — *Rosenfeld:* Verhandl. d. Med. Sektion Breslau v. 29. X. 1926. — [29]) *Rosenthal, Licht* und *Freund:* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **103**, 17. — [30]) *Rubinstein:* Soz. Biol. **81**, 511. 1918. — *Schierge* und *Köster:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **34**, 450. 1923. — *Schiff:* Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 41. — [31]) *Schmiat:* Strahlentherapie. **12**, 517. — [32]) *Scott:* Journ. of biol. chem. **63**, 641. 1925. — [33]) *Strauß:* Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 11. — [34]) *Umber:* Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 47. — [35]) *Umber* und *Rosenberg:* Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 13. — [36]) *van der Velden:* Biochem. Zeitschr. **9**, 54. — [37]) *Weiß* und *Pogany:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **50**, 786.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.